

Requested Patent: FR1356901A

Title:

Abstracted Patent: FR1356901

Publication Date: 1964-07-01

Inventor(s):

Applicant(s):

Application Number: FRD1356901 00000000

Priority Number(s):

IPC Classification:

Equivalents:

ABSTRACT:

## BREVET D'INVENTION

P.V. n° 760.376

Classification internationale A 61 k — C 07 d



Nouveaux aminoéthéroxydes, aminothioéthers et aminoesters dérivés du pyrrole, et leur procédé de préparation.

MM. RICHARD RIPS et N. P. BUU-HOÏ résidant en France (Seine).

Demandé le 13 mars 1958, à 13<sup>h</sup> 10<sup>m</sup>, à Paris.

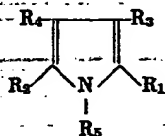
Délivré par arrêté du 24 février 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 14 de 1964.)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

La présente invention est relative à de nouveaux aminoéthéroxydes, aminothioéthers et aminoesters dérivés du pyrrole, et aux modes de synthèse de tels composés.

De nombreux dérivés arylés en position 1 sont déjà connus (cf. par exemple : Fischer-Orth « Die Chemie des Pyrrols », Verlag, Leipzig), mais jusqu'à présent on n'avait pas préparé ni décrit des composés du type :



où R<sub>1</sub> = radical alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl ou hétérocyclique;

R<sub>2</sub> = radical alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl ou hétérocyclique différent ou identique à R<sub>1</sub>;

R<sub>3</sub> = radical aryl, cycloalkyl ou hétérocyclique portant une fonction aminoéthéroxyde, aminothioéther ou aminoester en *ortho*, *méta* ou *para* du noyau pyrrolique de base.

Les pyrroles mono ou disubstitués en β (R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>) rentrent également dans le cadre de la présente invention.

Ces nouveaux aminoéthéroxydes, aminothioéthers et aminoesters dérivés du pyrrole servent de produits de départ pour les industries chimiques et pharmaceutiques et possèdent par eux-mêmes des propriétés pharmacodynamiques très intéressantes (pouvoir anesthésique local, activité spasmolytique, etc.).

La synthèse de tels aminoéthéroxydes, aminothioéthers et aminoesters se fait en deux stades principaux de la manière suivante :

a. Condensation d'une γ dicétone avec une amine aromatique ou hétérocyclique portant en *ortho*, *méta* ou *para* une fonction phénol OH ou

thiophénol SH ou acide COOH; on obtient alors, par exemple, un hydroxyaryl-1 pyrrole.

b. Dans une deuxième phase, on condense le dérivé sodique ou potassique de cet hydroxyaryl-1 pyrrole avec un chlorure d'aminoalkyl N,N-disubstitué.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans aucunement la limiter :

Exemple 1. — Synthèse du (N,N-diéthylaminoéthoxy-2')phényl - 1 diméthyl - 2,5 pyrrole.

a. Dans un ballon à distiller de taille convenable, on chauffe à douce ébullition un mélange équimoléculaire d'*o*-aminophénol et d'acétonylacétone; au bout de quelques instants on constate une élimination de vapeur d'eau, et au bout de deux heures environ l'eau éliminée dans la condensation a entièrement distillé. On passe alors sous vide et distille le N - *o* - hydroxyphényl diméthyl - 2,5 pyrrole formé. Le rendement, quelles que soient les quantités mises en œuvre, est toujours de l'ordre de 90 %. E<sub>18</sub> = 149°, liquide jaune paille cristallisant spontanément dans le ballon récepteur en aiguilles incolores, F, 102 °C.

Analyse C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO :

Calculé : C, 76,99; H, 7,0; N, 7,48.

Trouvé : C, 76,80; H, 7,0; N, 7,50.

b. On dissout une mole du produit précédemment obtenu dans l'alcool éthylique et ajoute une mole plus 10 % d'excès d'une solution alcoolique de soude ou de potasse, porte quelques instants à l'ébullition pour parfaire la formation du sel alcalin, et laisse refroidir. A ce mélange on ajoute une mole plus 10 % de chlorure de diéthylaminoéthyl, laisse réagir dix minutes, porte à l'ébullition pendant une heure, puis verse dans l'eau, extrait au chloroforme, lave abondamment à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, distille le solvant et fractionne le produit résiduel sous vide. E<sub>18</sub> = 189-190°; rendement : 90 %.

Analyse  $C_{18}H_{26}N_2O$  :

Calculé : C, 75,48; H, 9,14; N, 9,78.

Trouvé : C, 75,52; H, 9,10; N, 9,64.

On forme ensuite le chlorhydrate de la manière habituelle; F, 188 °C.

*Exemple 2.* — (N,N - Diéthylaminoéthoxy - 2') phényl-1 méthyl-2 plényl-5 pyrrole.

a. Par condensation de la phénacylacétone sur l'*o*-aminophénol, on obtient l'(oxy-2')phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole,  $E_{15} = 202^\circ$ , F, 115 °C.

Analyse  $C_{17}H_{15}NO$  :

Calculé : C, 81,90; H, 6,06.

Trouvé : C, 81,92; H, 6,16.

b. Le sel de sodium du précédent donne par ébullition avec le chlorure de diéthylaminoéthyl le diéthylaminoéthéroxyde cherché,  $E_{13} = 225^\circ$ , dont le chlorhydrate fond à 138°.

Analyse  $C_{23}H_{28}N_2O$  :

Calculé : N, 8,04.

Trouvé : N, 8,02.

*Exemple 3.* — (N,N - Diéthylaminoéthoxy - 2') phényl-1 diphenyl-2,5 pyrrole.

a. Par condensation du dibenzoyléthane avec l'*o*-aminophénol, on obtient l'(oxy-2') phényl-1 diphenyl-2,5 pyrrole,  $E_{11} = 240^\circ$ , F, 183 °C.

Analyse  $C_{22}H_{17}NO$  :

Calculé : C, 84,82; H, 5,50; N, 4,50.

Trouvé : C, 84,85; H, 5,48; N, 4,42.

b. L'étheroxyde diéthylaminoéthyl du précédent est obtenu par la même méthode que dans les exemples 1 et 2; il bout à 279° sous 22 mm, et son chlorhydrate a pour point de fusion 175 °C.

Analyse  $C_{28}H_{30}N_2O$  :

Calculé : N, 12,97.

Trouvé : N, 12,94.

De la même manière, si dans l'exemple 1 on choisit de condenser l'acétonylacétone avec le *p*-aminophénol, on obtiendra l'analogue *p*-hydroxylé,  $E_{12} = 178^\circ$ , dont l'étheroxyde diéthylaminoéthyl, préparé selon b, a pour point d'ébullition  $E_{16} = 199-200^\circ$ .

Citons également différentes chaînes substituantes, par exemple dans le cas de l'(oxy-2')phényl-1 diméthyl-2,5 pyrrole (exemple 1) : étheroxyde diméthylaminopropylique,  $E_{17} = 175-176^\circ$ , son chlorhydrate, F, 180 °C; étheroxyde diisopropylaminoéthyl,  $E_{14} = 194^\circ$ , son chlorhydrate, F, 165-166 °C.

*Exemple 4.* — (N,N - Diéthylaminoéthylthiol - 2') phényl-1 diméthyl-2,5 pyrrole.

a. Par condensation de l'acétonylacétone avec

l'*o*-mercaptoaniline, on obtient le (thiol-2')phényl-1 diméthyl-2,5 pyrrole,  $E_{19} = 151-152^\circ$ .

b. Son sel de sodium se condense facilement avec le chlorure de diéthylaminoéthyl.  $E_{17} = 187-190^\circ$ ; chlorhydrate : F, 149-150 °C.

*Exemple 5.* — Ester diéthylaminoéthyl de l'acide (diméthyl-2',5', pyrrol-1')-2 benzoïque.

a. Par condensation de l'acétonylacétone avec l'acide *o*-aminobenzoïque on obtient l'acide (diméthyl-2',5' pyrrol-1')-2 benzoïque,  $E_{14} = 195^\circ$ .

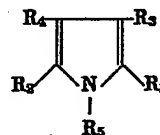
b. Son ester diéthylaminoéthyl, formé par condensation de son sel de sodium avec le chlorure de diéthylaminoéthyl, bout à  $E_{17} = 217^\circ$ ; chlorhydrate : F, 121 °C.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les nouveaux dérivés décrits, lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

#### RÉSUMÉ

L'invention a pour objet :

1° A titre de produits industriels nouveaux, les aminoéthéroxydes, thioéthers ou esters de formule générale :



où  $R_1$  = Radical alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl ou hétérocyclique;

$R_2$  = Radical alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl ou hétérocyclique différent ou identique à  $R_1$ ;

$R_5$  = Radical aryl, cycloalkyl ou hétérocyclique portant une fonction aminoéthéroxyde, aminothio-éther ou aminoester en *ortho*, *méta* ou *para* du noyau pyrrolique de base.

(Les pyrroles mono ou disubstitués en  $\beta$  ( $R_3$  et  $R_4$ ) rentrent également dans le cadre de la présente invention.)

2° Un procédé de préparation de tels composés comportant deux stades principaux :

a. Condensation d'une  $\gamma$  dicétone avec une amine aromatique ou hétérocyclique portant en *ortho*, *méta* ou *para* une fonction phénol OH ou thio-phénol SH ou acide COOH;

b. Condensation du dérivé sodique du composé précédemment obtenu avec un chlorure d'amino alkyl N,N disubstitué.

RICHARD RIPS et N. P. BUU-HOI